



UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PADOVA

DIPARTIMENTO DI FISICA " GALILEO GALILEI "

DIPARTIMENTO DI MATEMATICA " TULLIO LEVI CIVITA "

TESI DI LAUREA IN FISICA

IL FENOMENO DEL CICLO LIMITE NEI PROCESSI D' INTERESSE CHIMICO-FISICO

Laureando: Lorenzo Morace

Relatore: Prof. Giancarlo Benettin

Anno accademico 2016-2017

INTRODUZIONE

Il ciclo limite è un fenomeno molto interessante riguardante vari aspetti del mondo fisico, chimico e biologico. Il ciclo limite, per esempio, è presente nell'analisi di un pendolo forzato impulsivamente che da un lato dissipa energia attraverso l'attrito, dall'altro l'assorbe attraverso la forzante; in opportune condizioni si vede che le oscillazioni convergono asintoticamente ad un moto periodico, nel quale assorbimento e dissipazione di energia si compensano esattamente. Il ciclo limite è molto diffuso: lo si trova ad esempio in modelli semplici di circuiti elettrici non lineari amplificati. Un altro meccanismo alla base di un ciclo limite è associato alla produzione di un suono continuo tramite sfregamento, come avviene, per esempio, per i cigolii di una porta o di un freno. Un meccanismo per certi aspetti simile, ma molto più complesso di ciclo limite si ritrova nella formazione del suono di uno strumento musicale ad arco.

In questa tesi tratterò alcune reazioni chimiche oscillanti che possono essere descritte con un modello matematico di ciclo limite. La prima reazione oscillante fu scoperta da Boris Belousov, un chimico russo che negli anni 50, cercando di riprodurre l'equivalente inorganico del ciclo di Krebs, ottenne una soluzione la cui composizione chimica oscillava periodicamente dal colore giallo a quello grigio prima di raggiungere su tempi lunghi l'equilibrio. Tale soluzione era formata da ioni di bromato, acido citrico, solfato di cerio come catalizzatore e acido solforico diluito. Il lavoro di Belousov riguardante tale scoperta non fu tuttavia pubblicato da alcun giornale per molto tempo in quanto era radicata la convinzione, il pregiudizio diremmo oggi, che le reazioni chimiche dovessero tendere all'equilibrio in modo monotono in base alle leggi della termodinamica. Fu uno studente appena laureato di nome Zhabotinsky a riprodurre in seguito il lavoro di Belousov e a parlarne in un convegno a Praga nel 1968, una delle poche volte in cui scienziati dell'ovest e dell'est si incontrarono a discutere di questi argomenti. Da quel momento la possibilità di oscillazioni persistenti in sistemi chimici fu accettata nella comunità scientifica, ed anzi, nel 1980 a Belousov e a Zhabotinsky fu assegnato il premio Lenin (alla memoria, per Belousov).

Oltre alla reazione scoperta da Belousov, sono molteplici le reazioni oscillanti. Due di queste, che verranno trattate in questa tesi, sono la glicolisi, della quale vedremo il modello introdotto da Sel'kov nel 1968, e la reazione diossido di cloro-iodio-acido malonico della quale vedremo il modello di Lengyel del 1990. Sono conosciute diverse altre reazioni chimiche oscillanti, alcune spettacolari come la reazione di Briggs-Rauscher tra perossido di idrogeno, acido solforico, solfato manganoso, iodato di potassio, acido malonico e amido. Il colore della soluzione ottenuta dal miscuglio di queste sostanze ha la particolarità di oscillare periodicamente da un colore giallo ambrato, dovuto alla presenza dello iodio, al blu scuro, dovuto alla reazione chimica tra l'amido e lo iodio (youtube). Il meccanismo che conduce alla formazione del ciclo limite tuttavia non differisce in modo rilevante dai modelli precedenti e quindi non ce ne occuperemo. Questa tesi è strutturata nel seguente modo:

Nel capitolo 1 ci occuperemo di definire il ciclo limite ed enunceremo il teorema di Poincaré-Bendixson.

Nel capitolo 2 verrà trattato il modello di Sel'kov per la glicolisi, sul quale verrà applicato il teorema di Poincaré-Bendixson.

Nel capitolo 3 verrà trattato il modello di Lengyel per la reazione diossido-iodio-acido malonico, anche ad esso verrà applicato il teorema di Poincaré-Bendixson.

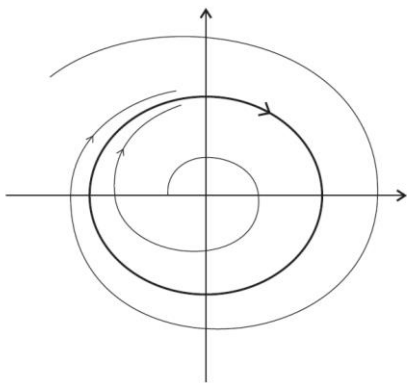
Infine, l'appendice riporta la dimostrazione del teorema di Poincaré-Bendixson.

CAPITOLO 1

CHE COS'È UN CICLO LIMITE?

Prima di definire la nozione di ciclo limite è essenziale per questa trattazione definire la nozione di sistema dinamico. Si dice sistema dinamico una coppia (M, ϕ) , dove M rappresenta una varietà differenziabile e ϕ un flusso definito in M , dove per flusso s'intende un gruppo ad un parametro di diffeomorfismi $\phi: M \rightarrow M$, $\phi = (\phi^t: M \rightarrow M, t \in \mathbb{R})$. Data un'equazione differenziale $\frac{dx}{dt} = Z(x)$, il flusso risulta la soluzione $x(t)$ ai vari istanti temporali di tale equazione.

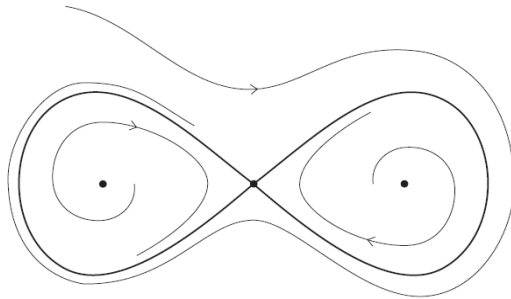
Dicesi ciclo limite un'orbita periodica asintoticamente stabile, nel futuro se è attrattivo, nel passato se è repulsivo. La nozione di stabilità asintotica è la stessa che per i punti di equilibrio. Le reazioni che tratterò saranno tutte descritte da cicli limite attrattivi. Come si sa, un punto di equilibrio è asintoticamente stabile se è stabile alla Lyapunov e se è attrattivo. È stabile alla Lyapunov se per ogni intorno U dell'equilibrio esiste un intorno V dell'equilibrio contenuto in U , tale per cui $\phi^t(V)$, cioè tale per cui l'evoluzione temporale all'istante t dei punti di V , risulta contenuta in U per ogni valore temporale di t . È attrattivo se esiste un intorno V di tale punto per cui il moto nei punti di V tende all'equilibrio per $t \rightarrow \infty$. Per quanto riguarda un'orbita periodica γ , è opportuno definire la nozione di attrattività. Essa si dice attrattiva se esiste un intorno aperto V contenente l'orbita tale per cui, preso un qualunque punto contenuto in tale intorno, risulta $\text{dist}(\phi^t(x), \gamma) \rightarrow 0$ per $t \rightarrow \infty$. Riporto qui in basso la rappresentazione di un ciclo limite attrattivo.



CONCETTO DI Ω -LIMITE E TEOREMA DI POINCARÉ-BENDIXSON

Alla base della trattazione delle reazioni che analizzerò in questa sede vi è il teorema di Poincaré-Bendixson. Prima di enunciarlo è fondamentale definire il concetto di Ω -limite. y è un Ω -punto di x se esiste una successione di istanti t_j che dipende da y tale per cui $\phi^{t_j}(x) \rightarrow y$ per $j \rightarrow \infty$. Un Ω -limite di x è l'insieme degli Ω -punti di x . Per esempio: se un moto converge ad un punto di equilibrio, tale punto è un Ω -limite per quel moto. Per capire meglio questo concetto è opportuno prendere in considerazione i moti legati ad un potenziale a doppia buca con un attrito normale, che sottrae energia al sistema, per quanto concerne i moti fuori dalle separatrici, e con un attrito anomalo, che immette energia nel sistema, per quanto riguarda

quelli all'interno delle separatrici; sulle separatrici invece non c'è attrito. Tale esempio è riportato nella figura sottostante.



Come la figura suggerisce, le separatrici sono un Ω -limite sia per i moti al di fuori che per quelli all'interno delle separatrici, mentre il punto di equilibrio da cui si tracciano le separatrici è il punto di convergenza dei moti lungo le separatrici e quindi costituisce un Ω -limite di un Ω -limite. Enunciamo ora un teorema di grande importanza noto come teorema di Poincaré-Bendixson.

PROPOSIZIONE: Sia (M, ϕ) un sistema dinamico continuo dove M è un aperto di \mathbb{R}^2 . Sia D un sottoinsieme di M compatto e invariante in avanti, cioè tale per cui il flusso ϕ sia non uscente da D . Allora per ogni $x \in D$ l'insieme Ω -limite di x o contiene almeno un punto di equilibrio o è un'orbita periodica.

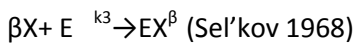
Vale la pena di osservare che il teorema è strettamente bidimensionale: non si estende a varietà differenziali di dimensione superiore a 2 e neanche a quelle bidimensionali non piane, come ad esempio un toro o una sfera.

CAPITOLO 2

TRATTAZIONE DELLA GLICOLISI

Un esempio di trasformazione che si può trattare sulla base di questo teorema è la glicolisi, processo importantissimo in quanto è il più sfruttato in natura per ottenere energia anche in ambiente anaerobico, cioè privo di ossigeno. La glicolisi costituisce infatti la prima tappa del processo di respirazione cellulare che avviene nelle cellule sia in presenza che in assenza di ossigeno. Tale processo è formato da tre tappe. La prima è la glicolisi che avviene nel citoplasma delle cellule. Poi, in presenza di ossigeno abbiamo il ciclo di Krebs, che avviene nei mitocondri, produce energia e rende attivi i cosiddetti cofattori NAD e FAD per il trasporto finale degli elettroni che costituisce l'ultima tappa della respirazione cellulare. Quest'ultima tappa, che avviene tra l'interno dei mitocondri e lo spazio posto tra la membrana mitocondriale interna e quella esterna, produce energia e acqua. Se invece l'ambiente è anaerobico, l'unica energia che si ottiene è quella prodotta dalla glicolisi, e al posto del ciclo di Krebs e del trasporto finale degli elettroni si ha la fermentazione lattica o quella alcolica.

Il processo di glicolisi è molto complesso e comprende diverse reazioni chimiche. Una di queste può essere trattata tramite il modello matematico di Sel'kov(1968), quella che trasforma il fruttosio 6-fosfato in fruttosio 1,6-bisfosfato tramite la conversione dell'ATP(adenosinatrifosfato) in ADP(adenosinadifosfato) grazie all'enzima fosfofruttochinasi. Tale reazione può essere espressa in questo modo:



La prima catena di reazioni si spiega nel seguente modo: l'ATP, indicata con Y, viene fornita a ritmo costante con velocità v_1 , poi interagisce con l'enzima fosfofruttochinasi, rappresentato da E. A tale enzima si legano β molecole di ADP, indicato con X, con una velocità di reazione rappresentata da k_1 . Il conglomerato che si è venuto a creare si trasforma con velocità di reazione k_2 in ADP e in un composto formato dall'enzima in questione e le β molecole di ADP. Queste poi decadono irreversibilmente con una velocità costante v_2 in altre sostanze.

La seconda catena, rappresentata da un'unica reazione, riguarda l'interazione tra β molecole di ADP e l'enzima in questione. In seguito, tramite una reazione reversibile non inclusa da queste due catene, l'ADP che ha reagito con l'enzima con una velocità di reazione k_3 si riconverte in ATP e produce inoltre AMP (adenosinmonofosfato). Quest'ultimo permette all'enzima di attivarsi annullando l'azione inibitrice dell'ATP quando questa si lega al sito regolatore dell'enzima. Si tratta quindi di una reazione attivata dal prodotto (l'ADP) ed inibita dal substrato costituito dall'ATP. In realtà, si dovrebbe considerare anche il ruolo dell'AMP nell'attivazione dell'enzima, ma per semplicità Sel'kov l'ha trascurato e ciò ha permesso di analizzare la reazione con il modello trattato analiticamente in seguito a partire dalle catene di reazioni scritte all'inizio del capitolo.

Il parametro β può assumere in linea di principio diversi valori maggiori di 1; il processo dominante può essere determinato sperimentalmente misurando un parametro legato a β da α tale per cui $\alpha = [(k_1 + k_2)/k_1](k_3/k_2)^\beta$ dove k_1 e k_2 indicano rispettivamente la velocità della reazione inversa da YEX^β a $Y + E(X)^\beta$ e quella da $E(X)^\beta$ a $\beta X + E$. Tale parametro compare nell'equazione differenziale che rappresenta la variazione dell'ADP rispetto ad un tempo riscalato $\tau = (k_1 k_2 e_0) t / (k_1 + k_2)$, dove e_0 indica la quantità di enzima sommata a quella del substrato e dell'ATP, che è conservata in ogni istante. Tale equazione, ricavata dalle catene di reazioni trattate all'inizio, risulta:

$$dx/d\tau = \alpha [yx^\beta / (1 + x^\beta(1 + y)) - \eta x] \quad *$$

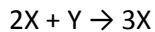
dove x e y indicano le concentrazioni dell'ADP e dell'ATP rispettivamente, dove $\eta = [k_1 / (k_2(e_0))] [k_3 / k_2]$ con k costante legata al decadimento dell'ADP tale per cui si assume che $v_2 = kx$, cioè tale da rendere la velocità di decadimento dell'ADP proporzionale alla sua concentrazione. Tale assunzione è basata sul fatto che la velocità con cui avviene la glicolisi in un regime oscillatorio è decisamente più bassa della velocità delle reazioni che provocano il decadimento dell'ADP in altre sostanze. Va comunque sottolineato che l'equazione differenziale scritta in alto è valida solo in buona approssimazione, cioè solo nel caso in cui $k_1/y, k_1, k_2, k_3/x^\beta, k_3$ risultano molto maggiori di 1, condizione verificata per la maggioranza delle reazioni enzimatiche, e nel caso in cui la quantità di enzima è molto inferiore a quella del substrato e del prodotto della reazione. Infatti, in base ad un teorema formulato da Tikhonov, il comportamento del sistema generale delle equazioni differenziali può essere rimpiazzato, nel caso in cui l'enzima abbia una concentrazione trascurabile, da un'approssimazione asintotica ($\epsilon \rightarrow 0$). Consideriamo ora il primo termine nella parentesi quadra dell'equazione differenziale scritta in precedenza, vale a dire $yx^\beta / (1 + x^\beta(1 + y))$; tale termine, che nei casi concreti risulta molto minore di 1 e di η , può essere approssimato ad una costante λ tale che $\lambda = \eta^{\beta/(\beta-1)} / \sigma^{1/(\beta-1)}$ dove σ indica la coordinata y dell'equilibrio del sistema differenziale formato dall'equazione della derivata temporale di x rispetto al tempo riscalato τ , che ho scritto prima *, e dall'equazione della derivata temporale, sempre rispetto al tempo riscalato, di y :

$$dy/d\tau = v_1 - yx^\beta / (1 + x^\beta(1 + y)) \quad **$$

Anche tale equazione è valida nelle due approssimazioni fatte per l'altra. Considerando ora il termine λ , si nota che l'inibizione del substrato esercitata sull'enzima è tanto maggiore quanto più β si avvicina a 1. Quando invece β tende all'infinito, l'inibizione è trascurabile.

ANALISI DEL MODELLO DI SEL'KOV PER $\beta=2$

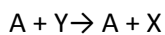
Tratteremo ora il caso $\beta=2$, il più studiato. Per tale valore di β si possono riscrivere le catene di reazione nel seguente modo:



dove:

- 1) è stato omissso nella prima reazione lo stato intermedio di conglomerato formato dall'ATP, dall'ADP e dall'enzima fosfofruttochinasi, e compare direttamente il prodotto finale
- 2) la concentrazione di tale enzima è stata posta pari ad uno., essendo la stessa da ambo le parti della catena
- 3) Z è invece il prodotto del decadimento irreversibile dell'ADP in altre sostanze.

A queste due catene si aggiunge in parallelo alla prima quella relativa all'azione dell'enzima adenilato chinasi, un' enzima che regola l'omeostasi delle cellule, responsabile della riconversione dell'ATP in ADP: si tratta di una trasformazione di Y e di X che si scrive

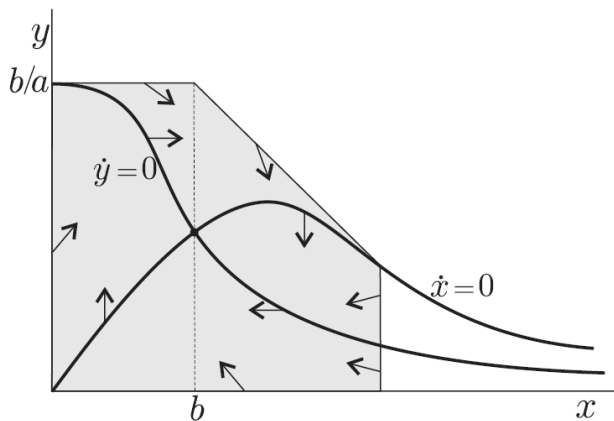


dove A indica l'enzima in questione. Da queste tre reazioni e dalla supposizione che l'ATP venga fornita a ritmo costante, si giunge ad un sistema di due equazioni differenziali:

$$\dot{x} = -x + ay + x^2y, \quad \dot{y} = b - ay - x^2y, \quad a, b > 0$$

dove le lettere minuscole x, y, a rappresentano le concentrazioni delle sostanze chimiche rappresentate dalle corrispondenti lettere maiuscole. Il primo termine (-x) rappresenta il decadimento irreversibile dell'ADP. Il secondo termine della prima e della seconda equazione, + ay e -ay rispettivamente, rappresentano la reazione catalizzata da A. Il terzo termine della due equazioni, + x²y per la prima e -x²y per la seconda, rappresentano la reazione autocatalitica 2X + Y → 3X. Il termine b della seconda equazione indica ritmo costante, ipotizzato da Sel'kov, di rifornimento dell' ATP.

Vediamo ora l'applicazione del teorema di Poincarè-Bendixson a questo sistema di equazioni differenziali. Per questo, è necessario trovare un sottoinsieme compatto di R² rispetto a cui il flusso rappresentato dal sistema risulti non uscente, in modo tale da poter applicare il teorema di Poincarè-Bendixson. Tale insieme è raffigurato qui in basso:



Come si vede, si può cominciare a tracciare i bordi del sottoinsieme in questione a partire dal valore di y pari a b/a dove parte la curva prodotta dall'annullamento della derivata temporale di y , si raggiunge poi, tenendo y uguale a b/a , il valore di x pari a b in modo tale che il flusso risulti entrante, con x con una crescita negativa e y positiva. In seguito, si segue la retta di pendenza pari a -1 fino ad intersecare la curva prodotta dall'annullamento della derivata temporale di x . Sommando infatti le derivate temporali di x e di y lungo tale retta, si ottiene un risultato pari a $(b - x)$ che per $x \geq b$, come nel nostro caso, risulta negativo. Il flusso anche in questo caso risulta quindi entrante. Poi, ci si raggiunge l'asse x seguendo un percorso verticale. A questo punto si rimane sull'asse x fino all'origine dove, essendo y sempre nullo ed x sempre positivo, \dot{x} risulta sempre negativa, mentre \dot{y} sempre positiva in quanto b è positivo. Avendo y crescita positiva il flusso risulta dunque entrante. Infine ci si ricongiunge al punto di partenza seguendo l'asse y fino al valore b/a , dove x ha crescita positiva e il flusso è quindi ancora entrante.

Una volta trovato il nostro sottoinsieme D , è fondamentale verificare se in esso sono contenuti punti di equilibrio e la loro natura. Ponendo infatti \dot{x} e \dot{y} uguali a zero, si ottiene un punto di equilibrio contenuto in D , come si può già notare in figura. Tale punto è:

$$(x^*, y^*) = \left(b, \frac{b}{a + b^2}\right)$$

Allo scopo di analizzare la natura del punto in questione, è possibile applicare il teorema spettrale di Lyapunov, in base al quale se tutti gli autovalori della matrice jacobiana delle derivate rispetto ad x e ad y delle equazioni del sistema differenziale calcolate in un punto di equilibrio hanno parte reale negativa, allora si tratta di un punto di equilibrio asintoticamente stabile, se invece hanno entrambi parte reale positiva, l'equilibrio è asintoticamente stabile nel passato. Vediamo ora la matrice jacobiana di questo sistema differenziale nel punto di equilibrio in questione:

$$\left. \frac{\partial(\dot{x}, \dot{y})}{\partial(x, y)} \right|_{(x^*, y^*)} = \begin{pmatrix} -1 + 2xy & a + x^2 \\ -2xy & -a - x^2 \end{pmatrix}_{(x^*, y^*)} = \begin{pmatrix} \frac{-a+b^2}{a+b^2} & a + b^2 \\ -\frac{2b^2}{a+b^2} & -a - b^2 \end{pmatrix}.$$

Per capire il segno della parte reale degli autovalori di questa matrice è fondamentale trovare il determinante. Se infatti ha segno sempre positivo, gli autovalori hanno entrambi la parte reale positiva e allora l'equilibrio è asintoticamente stabile nel passato, altrimenti sono entrambi reali negativi e l'equilibrio è asintoticamente stabile. Per distinguere i due casi è però necessario calcolare anche la traccia. Il determinante risulta uguale ad

$$a + b^2 > 0$$

Dunque positivo, mentre la traccia risulta:

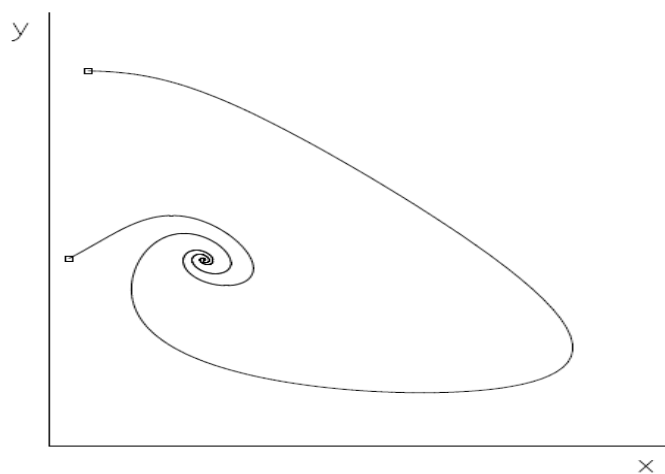
$$T = \frac{-a + b^2 - (a + b^2)^2}{a + b^2}$$

E' positiva se

$$0 \leq a < \frac{1}{2}(-1 - 2b^2 + \sqrt{1 + 8b^2})$$

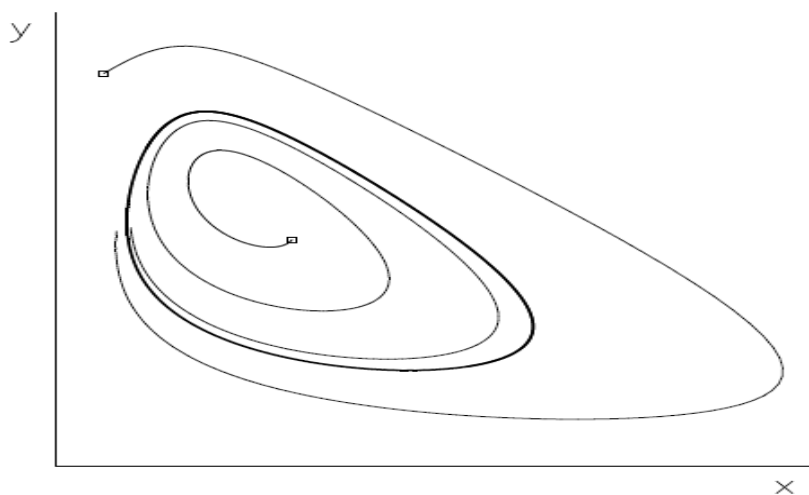
In queste condizioni si applica il teorema di Poincarè-Bendixson a $D' = D \setminus B$, dove B è un opportuno disco attorno al punto di equilibrio dal quale il flusso risulta uscente. Non è infatti fondamentale il fatto che il sottoinsieme compatto a cui si applica il teorema di Poincarè-Bendixson sia semplicemente connesso. Ora, non essendoci punti di equilibrio e valendo le ipotesi del teorema di Poincarè-Bendixson, l' Ω -limite non può che essere un'orbita periodica che nel nostro caso è un ciclo limite dato il fatto che è presente dissipazione nel sistema. Se invece la traccia è negativa, il teorema non si applica e si nota che il ciclo limite non c'è.

Vediamo ora il comportamento del flusso nei due casi:



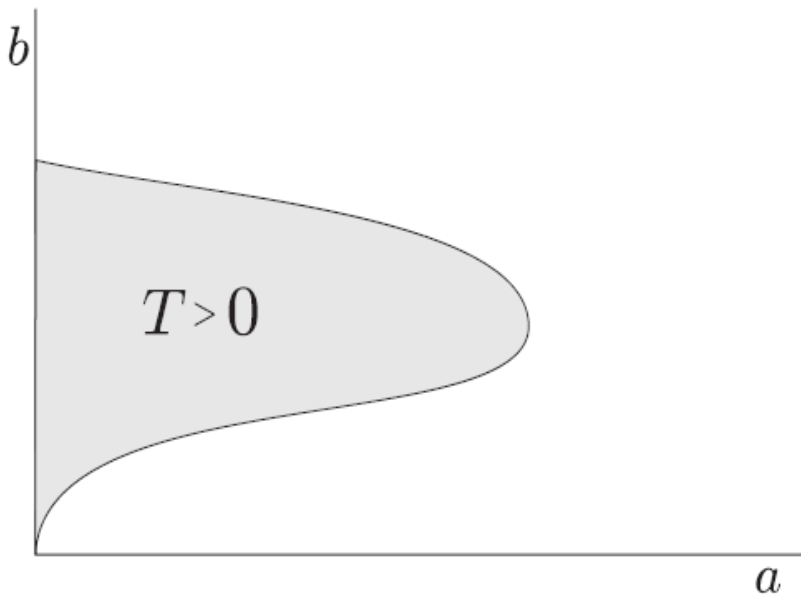
TRACCIA NEGATIVA NESSUN CICLO

LIMITE



TRACCIA POSITIVA PRESENZA DI UN CICLO LIMITE INDICATO DALLA LINEA PIU' SCURA IN FIGURA QUI SOPRA

Vediamo ora per quali valori dei parametri a e b si ricade in questi due casi. A tal proposito riporto qui in basso un grafico avente come coordinate i due parametri:



Per i valori dei parametri per cui la traccia si annulla, dirigendosi verso l'insieme grigio in figura dove la traccia è positiva, si ha una biforcazione del punto di equilibrio da asintoticamente stabile ad instabile, e quando avviene tale biforcazione detta di Hopf supercritica, dall'equilibrio "fuoriesce" un ciclo limite.

MODELLO DI HIGGINS

Un altro modello della reazione catalizzata dalla fosfofruttochinasi, è il modello di Higgins (Sel'kov 1968), che è una derivazione da quello di Sel'kov nelle ipotesi di concentrazione trascurabile dell'enzima rispetto al substrato e al prodotto e nell'ipotesi per cui $k_1/y, k_{-1}, k_2, k_3/x^\beta, k_{-3}$ risultano molto maggiori di 1, e nell'ipotesi aggiuntiva di Higgins per cui $\beta=1$. Tale modello è interessante in quanto il sistema di Higgins, che si distingue da quello di Sel'kov nelle ipotesi scritte sopra, solo per il fatto che $\beta=1$ nel sistema, non presenta alcun ciclo limite, se non quando il decadimento del prodotto della reazione, cioè l'ADP, è completato. Sotto l'ipotesi per cui $\beta=1$, il sistema presenta questo aspetto:

$$dy/d\tau = v_1 - (xy)/(1 + x(1 + y))$$

$$dx/d\tau = \alpha[(xy)/(1 + x(1 + y)) - ((v_2)x)/(x + \eta)]$$

ANALISI SPERIMENTALE SUL MODELLO DI SEL'KOV

Un problema interessante da analizzare è la conformità delle due catene della reazione di Sel'kov con i dati sperimentali. E' interessante il fatto, scoperto da Pye (Sel'kov 1968) e confermato in seguito da Frenkel (Sel'kov 1968), che le oscillazioni dovute alla reazione catalizzata dalla fosfofruttochinasi rimangono sostenute se negli estratti di cellula dove si presentano si aggiungono alcune quantità di polisaccaridi. Infatti, l'inserimento di estratti di glicogeno e trealosio nel citoplasma delle cellule, nel quale avviene la

glicolisi, al posto del glucosio, porta ad una acuta riduzione nella formazione di fruttosio 6-fosfato per via del fatto che il trealosio ha un'attività inferiore rispetto al glucosio e per il fatto che l' α -glucofosforilasi ha un'attività inferiore rispetto all'esochinasi, l'enzima responsabile della prima reazione della glicolisi che converte il glucosio in glucosio 6-fosfato che poi viene convertito in fruttosio 6-fosfato da un enzima chiamato fosfogluco-isomerasi. Tuttavia, la diminuzione della velocità di produzione di fruttosio 6-fosfato corrisponde ad un calo della velocità con cui viene fornita l'ATP e quindi, calando v_1 , si favorisce la produzione di auto-oscillazioni con un periodo maggiore, come si può dimostrare trattando il sistema differenziale approssimato da Sel'kov costituito da * e ** precedenza con l'ulteriore approssimazione per cui v_1 risulta molto minore di 1. In tale approssimazione il sistema già approssimato in precedenza da Sel'kov si può scrivere nel seguente modo:

$$d\mu/d\rho = 1 - \mu v^\beta$$

$$dv/d\rho = \xi v (\mu v^{\beta-1} - 1) \quad \text{Sel'kov (1968)}$$

$$\text{dove } \mu = v_1^{\beta-1} \eta^{-\beta} y$$

$$v = v_1^{-1} \eta x$$

$$\xi = \alpha (v_1)^{-\beta} \eta^{\beta+1}$$

$$\rho = \tau (v_1)^\beta \eta^{-\beta}$$

Per β maggiore di 1 tale sistema rappresenta un modello matematico per una reazione attivata dal prodotto e inibita dal substrato, che rappresenta una generalizzazione del sistema di Lotka-Volterra. Nel sistema scritto sopra per valori di ξ maggiori di $\xi_0 = 1/(\beta - 1)$, il punto di equilibrio del sistema scritto sopra, che è $(\mu^*, v^*) = (1, 1)$, è un fuoco instabile ed è inoltre possibile trovare un sottoinsieme compatto per il quale il flusso non sia uscente. E' quindi possibile applicare il teorema di Poincaré-Bendixson e dimostrare l'esistenza di un ciclo limite, dato che il flusso non è periodico, essendo (μ^*, v^*) un fuoco instabile. Il periodo T di tale ciclo limite risulta approssimativamente $T \approx 2\pi [MN^\beta / ((v_1)^\beta V((\beta - 1)^{\beta-1})^{1/2})]$, dove $M = (k_{-1} + k_2)/k_1$

$$N = (k_3/k_{-3})^\beta$$

$$V = k_2(e_0)$$

Il periodo T può essere riscritto come $T = 2\pi/[k_2(\beta - 1)^{1/2}]$. Come si vede dalle formule appena scritte, se v_1 decresce il periodo delle oscillazioni aumenta. Così 'come un aumento di β e quindi dell'inibizione del substrato provoca un aumento del periodo di oscillazione del ciclo limite. Questa proprietà è in accordo con i dati presi da Frenkel il quale dimostrò che aggiungendo ATP nell'estratto di cellule aumentava il periodo di oscillazione. Si è poi dimostrato che l'ampiezza del periodo di oscillazione varia in modo inversamente proporzionale alla concentrazione dell'enzima piruvatochinasi, responsabile dell'ultima reazione della glicolisi, quella che trasforma il fosfoenolpiruvato in piruvato, nello stesso modo della concentrazione di fruttosio 1,6-bisfosfato a riprova del fatto che il fruttosio 1,6-bisfosfato è un potente attivatore della piruvatochinasi. Anche questo quindi è in accordo con il modello di Sel'kov. Infatti, un aumento dell'attività della piruvatochinasi produrrebbe un aumento di k_2 e quindi una riduzione del periodo di oscillazione.

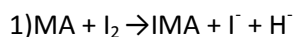
Concludendo questa trattazione, si può affermare che il modello di Sel'kov, malgrado le approssimazioni inserite, riproduce con una buona compatibilità i dati sperimentali riguardo alla glicolisi.

CAPITOLO 3

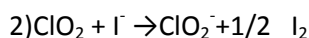
TRATTAZIONE DELLA REAZIONE DIOSSIDO DI CLORO-IODIO-ACIDO MALONICO

Lengyel nel 1990 analizzò un modello particolarmente elegante di reazione oscillante, la reazione diossido-iodio-acido malonico. Gli esperimenti mostrarono come le tre reazioni seguenti potessero spiegare il comportamento del sistema. Queste reazioni sono:

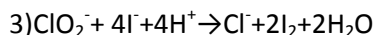
*** Lengyel(1990)



$$d[\text{I}_2]/dt = -K_{1a}[\text{MA}][\text{I}_2]/(K_{1b} + [\text{I}_2])$$



$$d[\text{ClO}_2]/dt = -K_2[\text{ClO}_2][\text{I}^-]$$

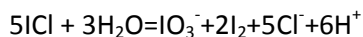
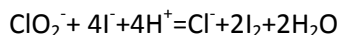


$$d[\text{ClO}_2^-]/dt = -K_{3a}[\text{ClO}_2^-][\text{I}^-][\text{I}_2]/(u + [\text{I}^-]^2)$$

In queste reazioni [MA] indica la concentrazione di acido malonico, [ClO₂] indica invece la concentrazione di diossido di cloro, [I₂] quella di iodio, mentre [ClO₂⁻] e [I⁻] indicano le concentrazioni dei prodotti intermedi delle reazioni. I valori tipici delle concentrazioni e dei parametri cinetici furono dati da Lengyel e da Epstein nel 1991. Prima di trattare questa reazione, è opportuno analizzare un'altra reazione, quella tra ClO₂⁻, I⁻ e MA, che presenta un comportamento simile.

De Kepper preparò quest'ultima reazione che oscillava sia in un sistema chiuso, per esempio in un reattore di tipo batch, formato da un recipiente dotato di un sistema di agitazione e di condizionamento termico, ma anche in sistemi aperti come un reattore di tipo CSTR. Tuttavia, risultati più dettagliati di questa reazione chimica furono ottenuti da Ouyang che usando miscugli più diluiti rispetto a De Kepper riuscì ad ottenere risultati più riproducibili. Egli studiò il ruolo degli indicatori di amido che viene usato in chimica nelle reazioni redox a base di iodio per la sua capacità di legarsi allo iodio formando una soluzione di colore blu. Malgrado la presenza della salda d'amido, il nostro indicatore, influenzi il periodo e l'ampiezza delle oscillazioni e modifichi il range delle concentrazioni iniziali, sotto le quali avvengono le oscillazioni, essa non è fondamentale affinché il fenomeno delle oscillazioni si presenti. Quindi si può trattare la reazione senza l'amido in quanto il comportamento della reazione è più facile da riprodurre. Tuttavia le oscillazioni prodotte dalla reazione trattata senza l'amido non sono visibili, ma possono comunque essere monitorate a livello spettroscopico. Il fatto che appaiano o meno le oscillazioni dipende dal rapporto [ClO₂⁻]/[I⁻] delle concentrazioni iniziali. Si trovano oscillazioni quando il rapporto tra le due concentrazioni iniziali è compreso tra 1,25 e 1,54 con le seguenti concentrazioni iniziali [ClO₂⁻]=5,7x10⁻³, [I⁻]=(3,7-4,6)x10⁻³, [MA]=1x10⁻³ e [H₂SO₄]=3,8x10⁻³ M, dove quest'ultima concentrazione è quella dell'acido solforico, aggiunto ai reagenti. Il periodo di oscillazione è sempre preceduta da un periodo preoscillatorio. Finché risulta possibile seguire la reazione simultaneamente a varie frequenze, si è in grado di identificare i prodotti intermedi stabili e i prodotti finali della reazione e calcolare le loro concentrazioni durante la reazione. Nel periodo preoscillatorio il cambiamento della concentrazione dello iodio che si osserva è molto simile a quello che si avrebbe se la reazione avvenisse in assenza di acido malonico. Si osserva dalle

seguenti reazioni una crescita autocatalitica seguita da una brusca diminuzione e da una rigenerazione dello iodio:



Questa somiglianza suggerisce che la reazione tra ClO_2^- e I^- si esaurisca prima che possa partire l'oscillazione vera e propria. Si può quindi dedurre che alcuni prodotti intermedi generati dai reagenti iniziali giocano un ruolo cruciale nell'andamento periodico della soluzione. La seconda di queste tre reazioni è sempre accompagnata, come si può vedere, dalla formazione di diossido di cloro. Iodio, ioni di iodato e cloruro di iodio sembrano prodotti relativamente stabili della fase preoscillatoria e possono esercitare un ruolo chiave nella fase periodica vera e propria. Gli ioni di iodato, per esempio, possono reagire con I^- per produrre I_2 in una soluzione acida. Mentre IO_3^- potrebbe avere un ruolo importante nell'oscillazione vera e propria. Per calcolare la sua concentrazione si fa ricorso alla stechiometria. Per determinare invece la concentrazione di I_2 , all'inizio dell'oscillazione vera e propria, si analizza invece il suo spettro di assorbimento, lo stesso vale per ClO_2 . Se poi si mescolano i prodotti della reazione tra gli ioni di clorito e di ioduro alle concentrazioni appena calcolate con l'acido solforico, aggiunto allo scopo di tenere il pH della soluzione acido, e quello malonico in determinate quantità, l'oscillazione comincia. Alcuni studi antecedenti a questo modello avevano dimostrato come non fosse necessaria l'aggiunta di ioni di iodato al miscuglio affinché si potesse presentare un'oscillazione. Tuttavia, togliendo anche una sola componente della soluzione, l'oscillazione non si sarebbe presentata. Ciò indica che solo il diossido di cloro e lo iodio sono necessari all'oscillazione.

Per mettere a fuoco questo comportamento si arriva finalmente a trattare la reazione anticipata all'inizio, quella tra ClO_2 , I_2 e MA. Questa reazione, che può essere trattata in modo dettagliato applicando il teorema di Poincaré-Bendixson, usando il sistema di equazioni differenziali che la rappresentano, ha in comune con la reazione appena trattata il fatto di inibire le oscillazioni di batch, cioè quelle che avvengono in un sistema chiuso come il reattore batch. A differenza però della reazione trattata da De Kepper e da Ouyang, questa reazione non presenta una preoscillazione. L'oscillazione vera e propria comincia infatti con un'ampiezza bassa appena vengono mescolati i reagenti. L'ampiezza delle oscillazioni e il loro periodo dipendono entrambi dalle concentrazioni iniziali dei reagenti. Inoltre, maggiore è l'ampiezza di oscillazione, meno oscillazioni si osservano.

L'effetto dell'acido malonico ci fa intuire il legame tra questa reazione e il modello matematico a ciclo limite della sua analisi. Infatti, quando la concentrazione iniziale dell'acido malonico è compresa tra $4,5 \times 10^{-4}$ e $4 \times 10^{-3} \text{ M}$ la soluzione si trova in un regime oscillatorio. Quando essa assume un valore pari a $4,8 \times 10^{-4} \text{ M}$, l'oscillazione comincia con una perdita di ampiezza, ma dopo un certo numero di periodi essa inizia a crescere. Finché l'acido malonico reagisce con lo iodio per produrre ioni di iodio, si può assumere che il suo ruolo sia quello di sostituire I^- a velocità di reazione moderate. Se questa ipotesi è vera, allora altri composti organici (l'acido malonico è un composto organico) che agiscono con lo iodio allo stesso modo dovrebbero dar luogo ad oscillazioni, e così è. Infatti, si riscontra un comportamento oscillatorio anche sostituendo all'acido malonico etil-acetato o acetato di etile. Inoltre gli ioni di ioduro possono essere sostituiti nella reazione da un flusso d'ingresso esterno. Possiamo quindi aspettarci che il diossido di cloro e gli ioni di ioduro reagiscano con una dinamica oscillatoria in un reattore di flusso anche senza l'aggiunta di acido malonico.

Occupandosi ora del modo in cui può avvenire la reazione tra le componenti della reazione di Lengyel, Rabai e Beck avevano dimostrato sperimentalmente che ClO_2 e I_2 non reagiscono. Se si analizza la reazione tra acido malonico e diossido di cloro, si scopre che essa avviene molto lentamente. Il tempo di dimezzamento del diossido di cloro in un miscuglio dove la concentrazione dell'acido malonico è pari a $5 \times 10^{-2} \text{M}$ e quella del diossido di cloro pari a $1 \times 10^{-3} \text{M}$ ad una temperatura di 25°C è di circa due ore. Si prova inoltre che la formazione di diossido di cloro in una soluzione di cloruro acido non è accelerata dalla presenza di acido malonico facendo intuire che la reazione tra l'acido malonico e ClO_2^- deve essere lenta.

Si considerano allora solo la prima delle tre reazioni scritte all'inizio ***. Questa reazione, quella tra I_2 e l'acido malonico ($\text{MA} + \text{I}_2 \rightarrow \text{IMA} + \text{I}^- + \text{H}^+$) fu studiata da Leopold ed Haim con una bassa concentrazione di I_2 e ad un'alta concentrazione di I^- . La reazione presentava un'enolizzazione dell'acido malonico seguita da una reazione veloce tra lo iodio e il composto derivato dall'enolizzazione. Dal momento che la velocità di reazione è limitata dalla quantità di enolo presente nella soluzione, ad un'elevata concentrazione di iodio la velocità di reazione si riduce cospicuamente. De Kepper ed Epstein usarono una semplice legge per la velocità di reazione che risulta valida per bassi livelli di pH. La velocità è indipendente dal pH se la concentrazione di ioni di idrogeno H^+ risulta maggiore di $1 \times 10^{-2} \text{M}$. Quando il pH è uguale a 5 la reazione risulta circa 10 volte più lenta rispetto a quando esso vale 2. Di conseguenza, se si fa crescere la concentrazione iniziale di acido malonico per compensare la riduzione della velocità di reazione, è possibile mantenere le oscillazioni ad un pH pari a 5. Le oscillazioni si presentano sperimentalmente da un pH pari a 0,35 ad un pH pari a 5 con le seguenti concentrazioni iniziali: $[\text{ClO}_2] = 1 \times 10^{-4} \text{M}$, $[\text{MA}] = 6 \times 10^{-4} \text{M}$, $[\text{I}_2] = 5 \times 10^{-4} \text{M}$, $[\text{H}_2\text{SO}_4] = 0.2 \text{M}$ ad un pH pari 0,35 e $[\text{ClO}_2] = 2 \times 10^{-4} \text{M}$, $[\text{I}_2] = 5 \times 10^{-4} \text{M}$, $[\text{MA}] = 1 \times 10^{-2} \text{M}$ ad un valore del pH pari a 5. Il pH viene "aggiustato" ad un valore pari a 5 con un tampone formato da acetato con una concentrazione pari a 0.2 M. Per valori del pH superiori a 5 non si osservano oscillazioni probabilmente per il fatto che lo ione I^- prodotto dall'idrolisi dello iodio è sufficiente a sopprimere le oscillazioni. L'equazione che descrive la variazione temporale della concentrazione dello iodio è $-d[\text{I}_2]/dt = K_{1a}[\text{MA}][\text{I}_2]/(K_{1b} + [\text{I}_2])$, dove $K_{1a} = 5 \times 10^{-3} \text{s}^{-1}$ e $K_{1b} = 5 \times 10^{-5} \text{M}$ per un valore del pH pari a 2, mentre valgono rispettivamente $4 \times 10^{-4} \text{s}^{-1}$ e $5 \times 10^{-5} \text{M}$ per un valore del pH uguale a 5.

A partire dalle 3 reazioni che abbiamo scritto all'inizio della trattazione, si ricavano le equazioni differenziali relative alla variazione di I^- e ClO_2^- , le cui concentrazioni sono rappresentate da x e da y rispettivamente, nell'ipotesi di Lengyel per cui le concentrazioni di MA , I_2 e ClO_2 variano molto più lentamente rispetto ad x ed y . Si ricava così il seguente sistema:

$$dx/dt = a - x - 4xy/(1 + x^2)$$

$$dy/dt = bx[1 - y/(1 + x^2)]$$

dove a e b sono parametri costanti e positivi. Si trova un sottoinsieme compatto di \mathbb{R}^2 dove il flusso rappresentato da queste due equazioni sia entrante. Si trova però un punto di equilibrio all'interno di tale compatto, quindi bisogna escludere, nel caso in cui si tratti di un equilibrio repulsivo, un intorno aperto di tale punto di equilibrio per cui il flusso risulti uscente dall'intorno e quindi entrante rispetto al compatto, come è stato fatto in precedenza per la glicolisi. Si può così applicare il teorema di Poincaré-Bendixson per verificare l'esistenza di un eventuale ciclo limite. Si ha dunque un equilibrio nel punto $(x_0, y_0) = (a/5, 1 + (a/5)^2)$. Per trovare la natura del punto di equilibrio, si applica ancora una volta il teorema spettrale di Lyapunov. La matrice jacobiana del sistema nel punto di equilibrio risulta:

$$\frac{1}{(1 + (x^*)^2)} \begin{pmatrix} 3(x_0) * (x_0) - 5 & -4x_0 \\ 2b(x_0) * (x_0) & -bx_0 \end{pmatrix}$$

Consideriamo ora il determinante (Det) e la traccia(Tr) di tale matrice.

$\text{Det}=5bx_0/(1 + (x_0)^2)$ che è sempre positivo , quindi il punto non potrà mai essere una sella.

$$\text{Tr}=[3(x_0)^2 -5-bx_0]/[1 + (x_0)^2]$$

Se la traccia è positiva, quando b è minore del valore critico b_c pari a $3a/5 - 25/a$, l'equilibrio è repulsivo e non essendo il flusso in questione periodico, esso non può che tendere ad un ciclo limite. Per $b=b_c$ si ha una biforcazione supercritica di Hopf per l'equilibrio.

Si può inoltre calcolare approssimativamente il periodo di questo ciclo limite per b leggermente inferiore a b_c , ponendo la traccia uguale a zero e trovando gli autovalori della matrice in questa condizione .

L'equazione agli autovalori della matrice risulta uguale a $\lambda^2 - \text{Tr}\lambda + \text{Det}=0$. Annullando la traccia, si ottiene $\lambda=\pm i\sqrt{\text{Det}}$. La frequenza risulta ora pari a $\Omega=\sqrt{\text{Det}}$.

Il periodo risulta pari $T=2\pi/\Omega$, che per $a\rightarrow\infty$, cioè nel caso in cui la concentrazione di I^- vari con una velocità infinita , $T\approx 1,63$.

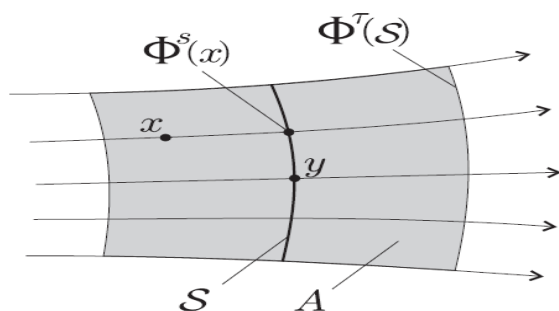
APPENDICE

DIMOSTRAZIONE DEL TEOREMA DI POINCARÉ'-BENDIXSON

Ai fini della dimostrazione è necessario conoscere delle nozioni preliminari. Un arco chiuso di curva $S \subset M$, dove M è un sottospazio di \mathbb{R}^2 ,si dice sezione trasversa al flusso se S è trasversa al campo vettoriale $z(x) \forall x \in S$. E' chiaro per ogni punto di M che non sia un equilibrio, è sempre possibile trovare una sezione trasversa al campo vettoriale. Può infatti essere benissimo un segmento sufficientemente corto perpendicolare al flusso calcolato nei punti di tale segmento. Dalla definizione segue subito che le traiettorie intersecano S sempre nello stesso verso. In caso contrario infatti, in qualche punto verrebbe meno la trasversalità. Ora, presa una sezione S , $\exists \tau$ piccolo a sufficienza per cui $\phi^t(x)$ non risulta contenuto in $S \forall x \in S$ e per $-\tau \leq t \leq \tau$. Se $y \in S$, l'insieme

$$A = \bigcup_{|t| < \tau} \Phi^t(S)$$

costituisce un intorno di y detto "intorno cilindrico generato da S ", che ha l'ovvia proprietà che $\forall x \in A \exists! s$, il cui modulo risulta minore di τ , tale che $\phi^s(x) \in S$. Tale intorno è rappresentato in figura qui in basso.



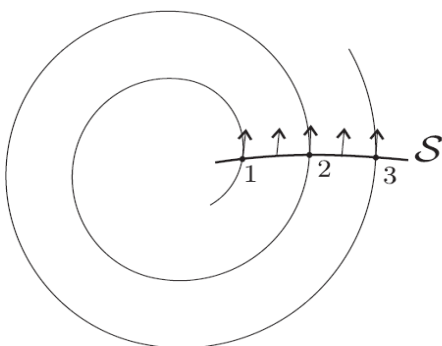
Enuncio e dimostro ora due lemmi fondamentali alla dimostrazione.

LEMMA 1

PROPOSIZIONE: Se il flusso $\phi^t(x)$ taglia la sezione trasversa S a vari istanti in numero finito o infinito, le intersezioni costituiscono una successione monotona in S .

Dimostrazione:

E' un'immediata conseguenza del fatto che le orbite non possono intersecarsi. Si veda la figura sottostante per una migliore comprensione



Commento sul lemma1:

Tale lemma si dimostra solo se M è piano. Infatti, se la varietà differenziale M avesse una dimensione superiore a due, la sezione trasversa S non sarebbe un segmento ma una superficie dove non sarebbe possibile stabilire un ordine per una successione. Se invece M fosse una varietà bidimensionale diversa da

\mathbb{R}^2 , come un toro o una sfera, S sarebbe ancora unidimensionale, ma non sarebbe comunque possibile stabilire una successione monotona delle intersezioni del flusso su di essa.

LEMMA 2

PROPOSIZIONE: Sia $y \in \Omega$ -limite di x , preso $x \in M$. Se la sezione trasversa S contiene y , allora y è l'unica intersezione tra S e l' Ω -limite di x .

Dimostrazione:

Se per assurdo esistesse $y' \neq y$ contenuto nell'intersezione tra S e Ω -limite di x , esisterebbe una successione di istanti $t_1, t_2, \dots \rightarrow \infty$, tale per cui $\phi^{t_k}(x) \rightarrow y$, ma anche una successione di istanti $t_1, t_2', \dots \rightarrow \infty$, tale per cui $\phi^{t_k'}(x) \rightarrow y'$. Per un indice abbastanza grande tutti questi punti si trovano in un intorno cilindrico generato da S . Ritoccando i tempi, si può supporre che tali punti si trovino proprio su S . Ma allora prendendo istanti temporali dell'una dell'altra successione, si trova una successione di istanti per la quale il flusso ai vari istanti di questa successione oscilla lungo S , andando però in contraddizione con il lemma 1.

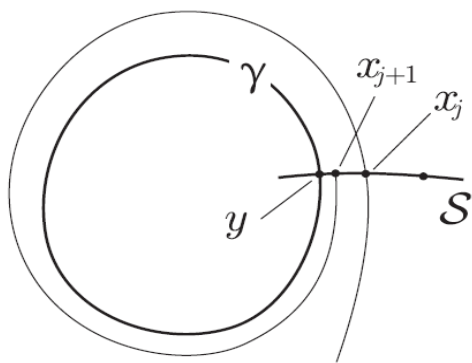
Dopo aver dimostrato questi 2 lemmi si passa alla dimostrazione vera e propria del teorema di Poincaré-Bendixson.

DIMOSTRAZIONE:

Se l'insieme Ω -limite di x non contiene alcun punto di equilibrio e y appartiene a tale insieme, nemmeno l'insieme Ω -limite di y , che si verifica facilmente essere contenuto nell'insieme Ω -limite di x , contiene punti di equilibrio. Preso ora z contenuto nell' Ω -limite di y e sia S una sezione trasversa contenente z , allora esiste sicuramente una successione di istanti $t_1, t_2, \dots \rightarrow \infty$, tale per cui $\phi^{t_j}(y) \rightarrow z$. Non è restrittivo supporre che ognuno di questi punti si trovi in S . Tuttavia, questi punti, come z , si trovano tutti nell' Ω -limite di x : z , per il fatto che appartiene all'insieme Ω -limite di y contenuto nell' Ω -limite di x , tutti gli altri punti invece per il fatto che l' Ω -limite di x è invariante. Ora, poiché, come dimostrato prima, l'intersezione tra S e l' Ω -limite di x è unica, tutti questi punti coincidono con z , quindi la traiettoria γ di y è periodica. La dimostrazione non è finita in quanto non abbiamo ancora dimostrato che l' Ω -limite di x coincide con γ , ma solo che la contiene. Per farlo è necessario dimostrare che

$$\lim_{t \rightarrow \infty} \text{dist}(\Phi^t(x), \gamma) = 0.$$

Infatti, se S è trasversa a γ in y contenuto in Ω -limite di x e sia data una successione di istanti t_j tale per cui $x_j = \phi^{t_j}(x) \rightarrow y$; di nuovo si può supporre che $x_j \in S$ e $\phi^{t_j}(x)$ non sia contenuto in S per $t_j \leq t < t_{j+1}$. Per j sufficientemente grande x_j è arbitrariamente vicino ad y . Da ciò segue che l'intervallo temporale $t_{j+1} - t_j$ è limitato e prossimo al periodo T di γ . È sufficiente osservare che anche $\phi^T(x_j)$ per j grande è arbitrariamente vicino ad y e dunque si trova in un intorno cilindrico di y generato da S . Basta un piccolo aggiustamento al periodo porta $\phi^T(x_j)$ su S e si ottiene x_{j+1} . In tale intervallo la distanza di $\phi^{t_j}(x_j)$ da $\phi^{t_j}(y)$ e dunque da y è limitata da $(\text{cost}) \text{dist}(y, x_j)$ e dunque è arbitrariamente piccola ed è quindi valido il limite scritto sopra. Per capire meglio quest'ultimo punto è opportuno mostrare la figura sottostante.



BIBLIOGRAFIA

." NONLINEAR DYNAMICS AND CHAOS with Applications to Physics, Biology, Chemistry, and Engineering "

Autore: Steven H. Strogatz

Casa editrice: Westview Press

Anno di pubblicazione: 2000

."UNA PASSEGGIATA TRA I SISTEMI DINAMICI "

Autore: Giancarlo Benettin

Dispensa non pubblicata (<http://www.math.unipd.it/~benettin/>)

."Biologia.blu multimediale con Interactive e-book Dalle cellule agli organismi"

Autori: David Sadava, Craig H. Heller, Gordon H. Orians, William K. Purves, David M. Hillis

Casa editrice: Zanichelli

Anno di pubblicazione: 2011

."ISTITUZIONI DI FISICA MATEMATICA"

Autore: Francesco Fassò

Casa editrice: Cleup

."Self-Oscillations in Glycolysis"

Autore: Sel'kov

Anno di pubblicazione: 1968

."Experimental and Modelling study of Oscillations in the Chlorine Dioxide-Iodine-Malonic Acid Reaction"

Anno di pubblicazione:1990